

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934

N^o.....

THESE 223

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yves Le GUEUT

Né le 22 septembre 1907 à Tréguier (C. du N.)

Etude sur la Variabilité DES espèces microbiennes

Président : M. BESANCON, Professeur

Rapid-Imprimerie, 12, rue Royer-Collard

PARIS

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1934

N°.....

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Yves Le GUEUT

Né le 22 septembre 1907 à Tréguier (C. du N.)

Etude sur la Variabilité DES espèces microbiennes

Président : M. BESANÇON, Professeur

Rapid-Imprimerie, 12, rue Royer-Collard

PARIS

1934

LE DOYEN. BALTHAZARD.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales ..	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée..	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.



Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE : Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN : Pathologie médicale.
BÉNARD Henri : Pathologie médicale.
BROCQ : Pathologie chirurgicale.
BRULÉ : Pathologie médicale.
BUSQUET : Pharmacologie.
CADENAT : Pathologie chirurgicale.
CATHALA : Pathologie médicale.
CHABROL : Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT : Physiologie
CHEVALLIER : Pathologie médicale.
DOGNON : Physique.
DONZELOT : Pathologie médicale.
ECALLE : Obstétrique.
FEY : Urologie.
GASTINEL : Bactériologie.
GATELIER : Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES : Pathologie chirurgicale.
GIROUD : Histologie.
HALPHEN : Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER : Pathologie médicale.
HAZARD : Pharmacologie.
HUGUENIN : Anatomie pathologique.
HUTINEL : Pathologie médicale.

MM.

JOANNON : Hygiène.
LABBÉ (Henri) : Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) : Pathologie médicale.
LEVEUF : Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI : Neuro-psychiatrie.
LIAN : Pathologie médicale.
MONDOR : Pathologie chirurgicale.
MOREAU : Pathologie médicale.
MOULONGUET : Pathologie chirurgicale.
MOURE : Pathologie chirurgicale.
OBERLING : Anatomie pathologique.
OLIVIER : Anatomie.
PIÉDELIÈVRE : Médecine légale.
PORTES : Obstétrique.
QUÉNU : Pathologie chirurgicale.
RICHET : Physiologie.
SANNIÉ : Chimie biologique.
SÉZARY : Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER : Pathologie expérimentale et comparée.
VALLERY-RADOT (Pasteur) : Pathologie médicale.
VAUDESCAL : Obstétrique.
VELTER : Ophtalmologie.
VIGNES : Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX : Obstétrique.

LEROUX : Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE : Parasitologie.

RETTNERER : Histologie.

ZIMMERN : Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ABRAMI : Clinique médicale.

CHIRAY : Clinique médicale.

DUVOIR : Clinique médicale.

BASSET : Clinique chirurgicale.

CHEVASSU : Clinique chirurgicale.

HEITZ-BOYER : Clinique chirurgicale.

MOCQUOT : Clinique chirurgicale.

MM.

PROUST : Clinique chirurgicale.

SCHWARTZ : Clinique chirurgicale.

LE LORIER : Clinique obstétricale.

LÉVY-SOLAL : Clinique obstétricale.

METZGER : Clinique obstétricale.

GUÉNIOT : Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans chaire : Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

MM.

FREY : Stomatologie.

CHAILLEY-BERT, agrégé : Education physique.

LEDOUX-LEBARD : Radiologie clinique.

WEIL-HALLÉ : Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRAND-MERES

Ma profonde vénération et mes meilleurs vœux de longévité.

A MON PERE

*Qui guida mes premiers pas dans la carrière médicale,
dont le dévouement et l'attachement à ses malades sera pour moi une règle de conduite.*

A MA MERE

Qui entoura mon enfance de soins attentifs et constants.

A MA FEMME

Qui m'aida à supporter les dernières épreuves de ma vie d'étudiant et la création d'un foyer.

A MES FRERES ET SŒURS

Qui partagèrent les joies de mon enfance.

*Homages respectueux et sincères remerciements à
M. le Professeur BESANÇON qui a bien voulu
accepter la présidence de cette thèse.*

*A mes professeurs à l'Ecole de Médecine de Nantes :
D^r G. Sourdille, D^{rs} Bureau G. et Yves, D^{rs} Sébil-
leau, Ballet, Leroux, Gaudin, Dupont et Labbé.*

*Hommage posthume à Messieurs : Mirailhe, Mon-
nier U., Léon Sourdille, Grosse, Jouan, Gendron,
Texier, Gourdet.*

*Témoignage de confraternité et d'amitié aux D^{rs} Rous-
seau, Letourneur, Pouré, chez qui je fis de bien
agréables remplacements.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551813_0019

AVANT-PROPOS

La notion de l'espèce est à la base de toute la science naturelle; on ne peut guère représenter la botanique ou la zoologie sans cette notion. Pour Linné, comme pour tous les naturalistes classiques, l'espèce était une entité fixe, bien définie et immuable dans le temps. Puis la doctrine évolutionniste vint et on a cherché à démontrer que les espèces pouvaient se transformer les unes dans les autres. Cette vue simpliste et purement théorique n'a pu résister à l'analyse des faits et la fixité des espèces sembla encore être sauvée jusqu'au moment où les travaux de De Vries, puis ceux de l'Ecole américaine de Morgan ont montré l'importance des mutations dans l'évolution des espèces végétales et animales.

On peut dire qu'actuellement la notion de l'espèce est admise comme une pure convention, servant uniquement la commodité des descriptions. On décrit, en effet, à côté de l'espèce linnéenne, conventionnelle, l'espèce jordanienne, plus étroitement limitée et réunissant des individus ayant entre eux des ressemblances plus étroites. Tous les critères qu'on a cherché pour

la définition de l'espèce se sont montrés insuffisants (possibilité des croisements, nombre des chromosomes, composition chimique, etc.) et dépourvus de généralité.

Nous ne discutons d'ailleurs pas ici le problème de l'espèce, l'un des plus actuels de la biologie moderne, car le terrain sur lequel nous évoluons est encore plus instable que celui de la Botanique ou de la Zoologie ordinaires.

Nul ne soutient plus la fixité des espèces microbiennes; bien au contraire, on vient chercher chez ces êtres vivants le secret de l'évolution des organismes. Les espèces microbiennes nous apparaissent en effet comme de loin les plus plastiques parmi toutes celles que l'on connaît.

*
**

Il y a une vingtaine d'années, on a refusé en Sorbonne une thèse qui défendait le polymorphisme des microorganisme. On considérait en effet cette théorie comme contraire à la doctrine pastorienne. Cependant, en réfléchissant bien sur ce que signifie la variabilité des espèces, on arrive à ce résultat surprenant que c'est Pasteur lui-même qui en a donné, le premier, de nombreux exemples. C'est Pasteur qui a étudié les *variations de virulence* des microbes et c'est

même ce fait qui est à la base de la vaccination par des microbes vivants mais atténués. Il s'agit, en effet, d'une variation de l'espèce puisqu'il est impossible de ne pas admettre que l'atténuation de virulence n'est pas héréditaire. Cette variation est évidemment plus ou moins stable et parfois même complètement réversible.

Dès lors, si l'on admet la variabilité de la pathogénie, pourquoi ne pas admettre celle de la morphologie, de la composition chimique, etc. La morphologie, surtout dans le domaine de la Microbiologie, n'est qu'un aspect relativement peu important de l'espèce. Il semble bien que la composition chimique, en particulier diastasique soit bien plus primordiale.

*
**

En se plaçant du point de vue strictement médical, il semble bien que la notion de la *spécificité* subit une crise semblable à celle de la notion de l'espèce en biologie. Des vues d'ensemble récentes du Professeur Bezançon, de de Lavergne, la polémique de A. Tzanck et de Pasteur Vallery-Radot ont éclairé de nombreux aspects de ce problème.

Ce travail ne peut envisager qu'un petit point de cette vaste question, celle de la variabilité des espèces de microbes pathogènes. Sans vouloir nullement pren-

dre parti, nous examinerons des faits et nous essaierons d'élucider, dans la mesure où cela est actuellement possible, les facteurs qui leur donnent naissance.

Notre travail se divise tout naturellement en deux parties : l'étude des faits de variabilité morphologique, pathogénique, antigénique et chimique et l'étude des facteurs qui déterminent ces variations (adaptation, mutation, cycle sexuel, etc.).

Nous n'avons pour but ni la démonstration de la variabilité qui a déjà été faite surabondamment ni la défense de la fixité des espèces qui, dans les grandes lignes reste vraie. La Microbiologie n'existerait probablement pas si l'on avait commencé par découvrir l'infinie variété de formes que peut revêtir un microbe. D'autre part, l'étude de ces variations de forme donne un renouveau à la science bactériologique qui avait une tendance à se figer et devenir une branche de la Botanique descriptive. Par la découverte du polymorphisme microbien, la Bactériologie est redevenue une science vivante, pleine de dynamisme et de possibilités nouvelles.

PREMIÈRE PARTIE

LES FAITS DE VARIABILITE

I

VARIABILITE MORPHOLOGIQUE DES MICROBES

Etant donné la tournure d'esprit morphologique qu'a eu la biologie jusqu'à ces derniers temps, c'est surtout la modification de forme des microbes appartenant à une même espèce qui a frappé les chercheurs. Comme nous le verrons, ce n'est cependant pas la variabilité microbienne la plus anciennement connue.

Avant d'étudier les différents faits qui concernent le polymorphisme microbien, nous voudrions délimiter plus étroitement une notion qui est toujours très vague, la *morphologie des microbes*. Lorsqu'il s'agit de décrire un animal visible à l'œil nu, on se base sur un certain nombre de caractères, les uns importants et décisifs pour la taximonie, les autres accessoires. Quand il s'agit de micro-organismes, on ne possède qu'un tout petit nombre de caractères que l'on peut résumer facilement :

1° *Contours*. — On connaît un nombre relativement restreint de « silhouettes » microbiennes : les

cocci, les bâtonnets, les spirilles avec des sous-variétés différant par des nuances entre elles.

2° *La taille.* — Caractère certes moins important que le précédent, intervient cependant d'une façon primordiale lorsque la taille des éléments microbiens n'atteint pas la visibilité microscopique et surtout lorsqu'elle lui permet de passer par des filtres de porcelaine.

3° *Aspect de la culture.* — Malgré de fréquentes variations, l'aspect macroscopique d'une culture contenant une espèce définie de microbes est souvent semblable. On sait, par exemple, qu'on reconnaît une culture de bacille diphtérique à son aspect lorsqu'elle a été faite sur du sérum de bœuf coagulé.

4° *Mode de groupement des éléments microbiens.* — On sait le rôle que le mode de groupement joue dans la classification des cocci en streptocoques, staphylocoques, diplocoques, etc. Personne n'oserait cependant soutenir aujourd'hui que des cocci qui présentent des aspects de groupements semblables appartiennent nécessairement à une même espèce.

5° *Particularités internes de la structure.* — Nous entendons par ce caractère les hétérogénéités de structure que montre le protoplasma de certains microbes : bacille de Yersin, bacille de Klebs-Loeffler, etc. A vrai dire, nous ne savons pas dans quelle mesure ces parti-

cularités structurales ne sont pas des artifices de coloration. Nous y reviendrons à propos des affinités tinctoriales.

6° *Motilité*. — Nous sommes obligés de ranger ce caractère dans la morphologie; l'appréciation de la motilité appartient en effet à la signalétique élémentaire d'un microbe et elle joue un rôle important dans le diagnostic des bactéries du groupe typhique et également dans celui des spirochètes.

7° *Affinités tinctoriales*. — Elles contiennent actuellement un caractère de la plus haute importance et l'on peut dire, sans exagération, que nous ne connaissons les micro-organismes que dans la mesure où ils se colorent par les substances usuelles. La méthode de Gram jouit à ce point de vue-là d'un privilège vraiment exceptionnel justifié d'ailleurs par les services qu'elle rend. On connaît cependant des cas où elle peut être en défaut; nous n'en citons qu'un exemple, celui du bacille diphtérique dont les affinités pour le Gram sont variables.

*
**

Après avoir analysé sommairement ce qu'on entend par la morphologie d'un microbe, notion éminemment hétérogène, nous pouvons aborder l'étude des faits de variabilité morphologique. Nous allons voir que cer-

tains de ces faits sont connus depuis les débuts de la bactériologie, d'autres (concernant surtout les parasites animaux et végétaux) ont été élucidés dans leurs moindres détails, alors qu'une catégorie importante commence à peine d'être connue.

Il est classique qu'un certain nombre de microbes possèdent des *formes sporulées* : le vibrion septique, qui est l'une des formes bactériennes les plus anciennement connues, le bacille du tétanos et un grand nombre de microbes anaérobies peuvent se conserver indéfiniment sous forme de spores. Il est l'évidence même que c'est un cas de polymorphisme microbien. Ces microbes existent dans la nature sous deux aspects morphologiques distincts : la forme bactérienne et la forme sporulée.

Nous soulignons ce fait car on voit bien que la doctrine de la variabilité microbienne ne porte nullement atteinte à la spécificité pathologique ni même à la notion d'espèce microbienne fixe et bien définie. Nul n'a jamais contesté l'existence de formes sporulées; on les a admise tout naturellement car la nature offre des exemples multiples à cet égard dans toutes les classes du règne végétal et, sous d'autres formes, également dans le règne animal.

Une autre série de faits concerne les cycles des protozoaires parasites : hématozoaire du paludisme, try-

panosomes, etc. Déjà les travaux de Laveran ont montré que l'agent pathogène du paludisme se présentait sous de multiples aspects. Pour Laveran déjà ces diverses formes correspondaient à la même espèce animale et n'en représentaient que des stades évolutifs successifs. Les auteurs qui ont ensuite étudié le développement de l'hématozoaire et également les cycles d'autres parasites animaux, comme les amibes, les trypanosomes, les grégarines, etc. se prononcent tous dans ce même sens.

Les diverses formes des parasites végétaux (champignons inférieurs) sont peut-être encore mieux connues. En somme, il ne fait aucun doute que certains microbes, comme la plupart des parasites unicellulaires animaux et végétaux, peuvent se présenter sous au moins deux aspects morphologiques distincts, reliés entre eux par la notion d'un cycle ou par celle d'un effet pathogène commun.

*
**

Malgré ces faits classiques et universellement admis, les tentatives qui ont été faites pour élargir la notion de polymorphisme microbien ont été repoussées jusqu'à ces dernières années. Bien que des travaux extrêmement importants aient montré dès le début du siècle que certains microbes (dont le plus étudié fut le bacille

de Koch) pouvaient se présenter sous des formes diverses, la fixité morphologique des espèces resta solidement ancrée dans les esprits. Bezançon et ses collaborateurs ont montré les aspects multiples du bacille tuberculeux dans les cultures, Fontès découvrit l'ultra-virus tuberculeux, Ferran en a même établi le cycle, mais ce sont seulement les travaux de Vaudremer, tout récemment, qui ont fait admettre ces idées.

Nous ne pouvons retracer ici toute l'évolution de la question, nous allons simplement relater les principaux faits qui concernent le polymorphisme microbien, en dehors des formes sporulées et les cycles des protozoaires.

Le cas le plus connu est celui du *bacille de Koch*. Il semble actuellement prouvé d'une façon incontestable qu'en dehors de la forme classique de bacille acidorésistant ce microbe peut se présenter sous forme de granulations non acidorésistantes, prenant le Gram (granulations de Much) et surtout sous une forme invisible et ultrafiltrable. Chacune de ces formes, par des passages sur des animaux réceptifs, peut reconstituer le bacille acidorésistant. Certains auteurs sont allés plus loin encore. Ferran pense que le bacille tuberculeux peut provenir par des transformations successives du colibacille. A l'époque où cet auteur a publié ses premières recherches, cette idée a pu paraître ab-

surde et fut unanimement rejetée et qui pis est, passée complètement sous silence. Il en fut d'ailleurs de même de la découverte de Fontès de l'ultravirus tuberculeux, à tel point que l'auteur, voyant la résistance qu'on opposait à sa découverte, rétracta sa conception. Aujourd'hui tout cela semble infiniment plus plausible, quoique les idées de Ferran soient loin d'être suffisamment prouvées. Cependant, tout récemment, E. Charron a développé une théorie assez semblable concernant la genèse du bacille tuberculeux bovin. Ce microbe résulterait des transformations successives d'un saprophyte banal, appelé communément le bacille de l'herbe.

Nous n'insistons pas ici sur les conséquences incommensurables qu'ont ces faits pour la pathogénie, l'étiologie et même la thérapeutique de la tuberculose. Calmette et ses élèves ont abondamment travaillé sur la question qui est d'ailleurs une des plus actuelles de la tuberculose. Bien que les recherches soient encore tout à fait à leurs débuts, on peut déjà prévoir que le polymorphisme du virus tuberculeux nous expliquera maints points de la pathogénie, de la transmission, de l'évolution clinique et biologique de la maladie.

On a émis l'hypothèse qu'un microbe aussi important de la pathologie humaine, le *tréponème de la syphilis* présenterait également une variabilité mor-

phologique. Les travaux de Levaditi et de ses élèves, ceux de Manouélian, etc. affirment que le *treponema pallidum* peut se présenter sous la forme de granulations à la limite de la visibilité, décelables par l'imprégnation argentique et également sous la forme d'un virus filtrant. Nous allons voir qu'il existe également une dualité du virus syphilitique pour ce qui concerne ses affinités tissulaires.

D'autres spirochètes seraient également dans le cas de la syphilis : le spirochète de la fièvre récurrente et le spirochète de Vincent. Ce dernier a été soigneusement étudié par Sanarelli qui pense que la symbiose fuso-spirillaire ne représente en réalité qu'un même microbe sous deux formes. Ainsi, le spirochète de Vincent et le bacille fusiforme ne seraient qu'un même microbe que Sanarelli propose d'appeler le *spironema vincenti*.

Une série de travaux de Hauduroy s'est efforcée de démontrer que le bacille d'Eberth et les bacilles paratyphiques peuvent se présenter sous la forme d'un virus filtrant. La transformation de la forme bacille en ultravirus se fait sous l'influence d'un bactériophage. Nous reviendrons encore sur l'influence du bactériophage sur la variabilité microbienne. Or, lorsqu'on met en présence une culture de bacille d'Eberth ou de paratyphique et une souche appropriée de bac-

tériophage, il se produit un premier temps de lyse. Après filtration de cette culture qui apparaît microscopiquement parfaitement limpide, on garde les filtrats dans lesquels, au bout d'un temps variant de quelques semaines à quelques mois, on voit apparaître un trouble. Observée au microscope, la culture présente d'abord des granulations qui se groupent peu à peu en chaînettes et finalement la forme bacille typhique se trouve reconstituée avec tous ses caractères. Ces faits ont été confirmés par Sanarelli et également par Wamoscher qui les a étendus au *colibacille*.

Palier, Netter, Morgenroth, Rosenow, Silberstein, etc. ont soutenu que le *pneumocoque* sous l'influence de certaines conditions pouvait parfaitement bien se transformer en *streptocoque hémolytique*. Lautter soutient également que le streptocoque peut se transformer en un diplo-strepto-bacille qui serait responsable de certaines formes de rhumatisme. D'après Urbain, le streptocoque pourrait se présenter également sous la forme filtrante. Le problème de la forme filtrante de certains streptocoques a une importance considérable pour la pathogénie de la scarlatine, problème sur lequel nous reviendrons.

La possibilité de formes filtrantes a encore été signalée pour le vibron cholérique (Van Loghem), le bacille de la lèpre (Markianos), le staphylocoque, l'en-

térocoque, le bacille de Loeffler (Hauduroy), le bacille de la peste porcine (Scheinitz et Dorset), les agents de certaines gripes (Ch. Nicolle et Lebailly, du typhus exanthématique, de la fièvre jaune, des oreillons, de la spirochétose ictéro-hémorragique, etc.

La liste ne fera que de s'allonger de plus en plus et il faudra désormais s'habituer en microbiologie à ne plus considérer les formes microbiennes comme caractéristiques d'une espèce. Une espèce peut se présenter sous plusieurs formes, comme également des formes très diverses peuvent représenter une même espèce.

II

VARIABILITE PATHOGENIQUE DES MICROBES

Puisque le critérium morphologique des espèces tend à perdre toute sa valeur, on peut se demander à juste titre ce que devient la notion de l'espèce microbienne. Nous allons examiner dans ce chapitre et les deux suivants dans quelle mesure on peut se baser sur les autres critères pour distinguer une espèce.

Le pouvoir pathogène d'un microbe est loin d'être un caractère bien délimité. Le problème est rendu tout à fait confus par le fait que le *terrain* intervient dans

les manifestations morbides dues aux microbes pour au moins autant que le pouvoir pathogène de ces derniers. On peut dire d'une manière un peu schématique qu'une maladie infectieuse est la somme algébrique du pouvoir pathogène et de la résistance du terrain.

Pour parler d'ailleurs du pouvoir pathogène d'un microbe donné, il faut bien entendu se limiter à une seule espèce animale. Mais même à l'intérieur d'une même espèce les aptitudes morbides sont variables et les résultats ne peuvent jamais être considérés que comme des faits statistiques.

*
**

Cette relativité de la notion de pathogénie étant posée, voyons un peu les faits de variation du pouvoir pathogène d'une espèce microbienne. Expérimentalement, les possibilités d'atténuation ou d'exaltation de virulence sont très connus et depuis les débuts de la microbiologie. On sait que la vaccination par microbes vivants est basée sur l'atténuation de virulence et conservation du pouvoir antigène. Pasteur a basé sur ce principe la vaccination antirabique. Les divers procédés d'atténuation sont la chaleur, l'addition de certains corps chimiques ou simplement le vieillissement des cultures.

L'exaltation de virulence se fait surtout par le passage par certains milieux organiques ou par des animaux particulièrement réceptifs. Tout cela est, bien entendu, extrêmement variable avec les diverses espèces microbiennes. Alors que les unes conservent indéfiniment leur pouvoir pathogène, il suffit à d'autres de séjourner pendant un temps très court en un milieu artificiel pour perdre leur virulence.

*
**

Existe-t-il des variations spontanées du pouvoir pathogène? D'innombrables preuves indirectes semblent donner une réponse affirmative à cette question, sans qu'on puisse l'affirmer directement.

Des arguments importants sont fournis par l'épidémiologie. On sait qu'une épidémie affecte d'abord une allure progressive au point de vue de la gravité de la maladie. Les premiers cas sont légers, puis ils deviennent de plus en plus grave. Après un maximum de virulence, la gravité décroît jusqu'à l'extinction complète de l'épidémie. Cette allure semble tenir entre autres facteurs à des variations du pouvoir pathogène du microbe causal.

En dehors de ces preuves, il semble bien que, dans le cas spécial des *brucellae*, la virulence puisse varier

beaucoup sans qu'on puisse en déterminer les facteurs. On sait que la fièvre de Malte et l'avortement épizootique des bovidés est déterminé par le même microbe qui, selon le cas, peut ou ne peut devenir pathogène pour l'homme.

Le fait qu'un même microbe détermine selon les individus des phénomènes pathologiques très divers ne peut servir d'argument en faveur de la variabilité de virulence, car, dans ces cas-là, le terrain semble intervenir d'une façon prépondérante.

III

VARIABILITE DU POUVOIR ANTIGENE

Le pouvoir de produire des anticorps dans un organisme infecté est dans une large mesure indépendant du pouvoir pathogène. On le sait depuis Pasteur puisque la vaccination antirabique n'est possible que parce que le vieillissement des cultures empêche la virulence sans détruire le pouvoir antigène.

Y a-t-il des variations du pouvoir antigène? Là encore on ne peut donner que des arguments fort indirects. Le fait qu'une infection s'accompagnant d'immunité n'en détermine une que d'une façon relative ne peut servir de preuve.

Les variations du pouvoir antigène d'une souche microbienne peuvent surtout être décelées par celles de la valeur d'un vaccin ou d'un sérum préparés à partir de cette souche. Il est vrai que, dans ce cas encore, bien d'autres facteurs peuvent intervenir : le terrain de l'individu vacciné et celui de l'animal fournissant le sérum, sans compter les modifications du mode de préparation.

Cependant l'histoire de la microbiologie et de l'immunologie présente des exemples typiques de la variation du pouvoir antimicrobien de certains vaccins et surtout des sérums.

Le plus frappant de ces cas est l'histoire de la *sérothérapie antiméningococcique*. Instituée en France par Dopter, cette méthode thérapeutique connut rapidement un grand succès. Elle fit que la mortalité par méningite cérébro-spinale baissa d'une façon considérable et l'on crut avoir trouvé enfin le traitement efficace de cette redoutable maladie. Or, voici qu'après la guerre, vers 1920, les auteurs commençaient à publier quelques échecs de la méthode. Peu à peu ces cas se multiplièrent et il y a quelques années on parla de véritable faillite de la sérothérapie antiméningococcique.

Quelles peuvent être les raisons d'une telle modification? Une première hypothèse peut immédiate-

ment être écartée : c'est celle d'une plus grande sensibilité de l'homme au microbe. Cette hypothèse ne peut être soutenue, car les cas relevés de méningite ne sont pas plus graves ni plus meurtriers qu'autrefois. Reste encore deux hypothèses principales : 1° la mauvaise qualité des microbes qui servent à préparer le sérum et 2° la survenue de nouvelles races microbiennes réfractaire aux anticorps contenus dans ce sérum. Dans chacun de ces cas il faut admettre un changement survenu dans les propriétés du méningocoque de Weichselbaum. Dans le premier cas c'est son pouvoir antigénique qui a diminué; dans le second c'est sa virulence ou sa résistance aux anticorps qui ont augmenté; ce qui revient d'ailleurs au même.

Des faits semblables ont été signalés pour la sérothérapie antidiphtérique. On sait qu'au début de la méthode on utilisa des doses beaucoup plus petites que celles qui sont préconisées actuellement et les résultats furent au moins aussi bons.

On a également signalé des variations dans l'efficacité des diverses méthodes de vaccination. Mais ici, étant donné qu'il s'agit d'une immunisation active, le sujet vacciné intervient pour tout autant dans l'effet de la vaccination que le microbe qui sert à préparer le vaccin.

IV

VARIABILITE DE LA COMPOSITION CHIMIQUE

Il semble bien que le critérium le plus solide de la spécificité dans tous les domaines est encore l'identité de la composition chimique. Connaissant l'infinité du nombre des combinaisons possibles entre les divers acides aminés qui composent la molécule protéidique, on a pu s'imaginer que les individus appartenant à une même espèce présentent les mêmes albumines spécifiques.

Cette théorie extrêmement séduisante est cependant restée, comme l'a fait remarquer Coutière, à l'état d'hypothèse plausible, mais parfaitement gratuite. Lorsqu'on constate qu'une bactérie peut produire un grand nombre de corps de composition chimique très différente les uns des autres, on s'aperçoit combien nous sommes loin de vérifier la théorie chimique de l'espèce.

D'un autre côté, l'analyse chimique directe des diverses espèces microbiennes est loin d'être réalisée, même au point de vue qualitatif. Les faits nous manquent donc totalement pour appuyer une doctrine chimique de la spécificité (Wells).

Il y a bien des moyens indirects pour déceler l'activité chimique des microbes, c'est avant tout l'étude des *actions diastasiques*. On sait que certains microbes communiquent à la culture dans laquelle ils se développent des ferments solubles agissant sur les sucres, les substances protéiques, etc. Une propriété fermentative donnée caractérise dans une certaine mesure une espèce microbienne. Du reste l'action pathogène des microbes est en grande partie due à la sécrétion des substances actives, de nature diastatique ou non, pouvant être considérées comme des toxines.

On sait le rôle que jouent les réactions fermentatives dans la caractérisation des microbes du groupe Eberth-Coli. Or, l'action fermentaire sur les sucres qui caractérise ces microbes peut se perdre dans les formes atypiques découvertes par Hauduroy.

Un autre exemple de variabilité chimique est la perte ou l'acquisition du pouvoir hémolytique par certains streptocoques. Nous avons vu que le pneumocoque complètement dépourvu de propriétés hémolytiques peut se transformer en streptocoque hémolytique le plus authentique. Le caractère hémolytique, comme on le sait, est dû à la sécrétion par le microbe d'une substance active, d'une hémolysine.

On pourrait citer ainsi des exemples nombreux de changement de l'activité chimique. Par exemple, on

sait que le bacille tuberculeux sécrète une toxine responsable de l'action caséifiante qu'exerce le germe. Or, l'ultravirus tuberculeux ne possède pas cette propriété; aussi les lésions caséuses n'apparaissent-elles que lorsque les formes bacillaires ont été reconstituées à partir du virus filtrant.

*
**

La démonstration de la variabilité chimique des microbes a une importance considérable au point de vue de la signification même du polymorphisme microbien. Le changement de forme des microbes n'est pas un phénomène superficiel, mais un véritable remaniement de l'organisme bactérien. Du reste, au point de vue de la biologie générale, le changement du moindre détail morphologique doit être considéré comme étant lié à une modification de la constitution même de l'espèce.

DEUXIÈME PARTIE

**LES FACTEURS DE LA VARIABILITE
MICROBIENNE**

I

L'ADAPTATION

La façon la plus séduisante de concevoir les variations des microbes, tout au moins pour l'esprit imbu de finalisme, est de l'attribuer à une adaptation aux conditions diverses du milieu. On sait que la théorie lamarckienne de l'évolution est basée sur la notion de l'adaptation. L'évolution des êtres vivants, d'après cette conception, ne serait que l'histoire de *l'adaptation des organismes aux conditions sans cesse changeantes du milieu*. On sait également que Darwin a remplacé la notion de l'adaptation comme mobile de l'évolution biologique par celle de la *sélection*. L'organisme le plus apte à la lutte vitale survit, alors que le faible périt. Bien qu'on ait toujours opposé les deux théories de Lamarck et de Darwin, dans chacune d'elles c'est la notion de l'effet décisif du milieu extérieur qui domine. Aussi, les envisagerons-nous en même temps dans ce chapitre.



Il y a incontestablement certains faits en face desquels l'explication par une adaptation s'impose à l'es-

prit. Il y a tout d'abord le cas du bacille de Koch qui nous apparaît comme un microbe bien adapté à la vie parasitaire à cause de son enveloppe cireuse sur laquelle toutes les attaques des anticorps naturels comme celles des médicaments se brisent. Tout ceci ne manque pas de nous apparaître comme le résultat d'une longue adaptation.

Un autre cas où l'on a déjà songé à l'adaptation est celui des microbes dont la sérothérapie est en train de devenir inefficace. En parlant du sérum antiménogococcique, Tixier a prononcé le mot d'adaptation des souches actuellement pathogènes de méningocoques aux anticorps du sérum. Malgré tout ce qu'une telle conception a de séduisant, on s'aperçoit très facilement que cette vue est presque anthropomorphique. Le microbe se transforme pour se défendre contre le sérum thérapeutique.

Il n'y a guère qu'un seul cas où l'on peut parler d'adaptation sans réserve, car le bon sens le plus élémentaire en dicte la raison : c'est le cas des formes de résistance. On sait que certains microbes, vus plus haut, lorsque les conditions de l'existence deviennent défavorables, donnent des formes sporulées extrêmement résistantes à la dessiccation, aux changements de température, aux privations de nourriture, etc.

En dehors de ce dernier cas, on ne peut guère invoquer l'adaptation à la base des variations microbiennes. Dans aucun cas, la biologie moderne n'a pu vérifier la transmission des caractères acquis. Donc, même en admettant qu'une modification du milieu extérieur ait pu imprimer une modification à une espèce microbienne donnée, il ne semble pas actuellement que cette modification puisse se transmettre aux générations suivantes. En d'autres termes, seul le *soma* se modifie sous l'influence du milieu, le *germen* reste intact. Seulement, il faudrait savoir en quelle mesure ces notions s'appliquent à la reproduction des organismes microbiens.

II

LES MUTATIONS

Dans son livre sur *le Destin des maladies infectieuses*, Charles Nicolle admet que de nouvelles maladies infectieuses peuvent apparaître grâce à des mutations que subissent les micro-organismes. A la suite d'une telle mutation, un microbe jusqu'alors inoffensif peut devenir subitement l'agent pathogène d'une maladie grave ou bien une bactérie jusqu'alors pathogène peut perdre sa virulence et devenir un saprophyte.

Le rôle prépondérant des mutations dans le mécanisme de l'évolution apparaît de plus en plus. Les travaux remarquables de l'école américaine de Morgan, travaux patiemment poursuivis depuis une trentaine d'années, sont venus montrer que les modifications morphologiques des organismes se font non pas progressivement, par des transitions insensibles, mais brusquement, sans aucune raison apparente. On voit ainsi apparaître chez un individu un nouveau caractère qui n'est nullement la conséquence des modifications du milieu.

Ce caractère semble désormais être inscrit dans le *germen* et sera, par conséquent, transmissible aux descendants. Pour montrer combien notre logique humaine est défailante vis-à-vis des phénomènes de la nature, ces mutations n'ont, pour ainsi dire, « aucun sens » : elles ne répondent à aucun besoin, elles ne constituent pas un perfectionnement, bien souvent plutôt une infériorité. On doit donc, à juste titre, opposer l'adaptation à la mutation.

*
**

On a beaucoup étudié les phénomènes de mutation chez les microbes et cependant ces recherches sont encore tout à fait à leurs débuts. Les travaux de Th. Smith et ceux de Ledingham et Arkwright semblent

montrer que les mutations sont extrêmement fréquentes dans les micro-organismes, beaucoup plus que dans les êtres plus élevés en organisation. D'après Ledingham et Arkwright, il y aurait une mutation de un ou plusieurs caractères à chaque génération. Une telle fréquence est à peine concevable car alors la variabilité microbienne serait un phénomène beaucoup plus répandu et on ne saurait plus individualiser des espèces microbiennes fixes. Une telle abondance des mutations fait presque douter de leur signification pour le polymorphisme des microbes. Il est vrai que la mutation ne frappe qu'un petit nombre de caractères d'un seul individu et qu'il faut que cet individu puisse se multiplier au point de faire apparaître ces nouveaux caractères dans la culture.

*
**

Il est vraisemblable que les mutations interviennent dans la variabilité microbienne, mais il est peu probable que ce soient elles qui déterminent la plupart des faits que nous avons mentionnés plus haut. N'oublions pas en effet que les caractères acquis par mutations sont absolument *irréversibles*. Un caractère une fois acquis se transmet indéfiniment et ce n'est qu'une nouvelle mutation qui pourrait le faire disparaître. Or, les faits décrits ci-dessus ont un caractère cyclique.

Lorsque le microbe prend une forme atypique, il peut reconstituer ensuite sa forme habituelle en partant de cette forme nouvellement acquise. Il est vrai que nous ne connaissons que ces variations réversibles car les autres sont invérifiables.

III

CYCLE SEXUEL

On ne sait que fort peu de choses sur les modes de reproduction des microbes.. Généralement on admet qu'ils se multiplient par deux processus principaux : la scissiparité et la sporulation. Quant aux phénomènes sexuels qui pourraient intervenir dans leur reproduction, on n'en connaît à peu près rien.

A priori, tout semble indiquer que la multiplication des bactéries, comme celle de presque tous les êtres vivants, renferme des phases de sexualité. Les phénomènes de sexualité chez les organismes inférieurs ont été étudiés entre autres par Joyet-Lavergne en France et par Blakeslee en Amérique. Ces auteurs ont montré que les végétaux inférieurs, proches en organisation des bactéries, présentent des phases de conjugaison entre individus qui ne présentent aucune différenciation sexuelle appréciable; chez lesquelles cependant certaines méthodes (coloration vitale) permettent de distinguer un mâle et une femelle.

Il n'y a en principe aucune raison qu'il en soit autrement chez les microbes. La plupart des espèces de protistes présentent une alternance plus ou moins régulière de multiplication sexuée et asexuée. Cette alternance a été étudiée chez un objet d'étude classique, le *Paramécie*, sans qu'on ait pu démontrer exactement le rôle des facteurs extrinsèques et intrinsèques dans le déterminisme des phases sexuées.

*
**

Un grand nombre de cas de variations microbiennes rappellent irrésistiblement les cycles sexuels des protozoaires. On sait que ces cycles (en particulier chez les hématozoaires, les grégaires, les trypanosomes, etc.) peuvent être extrêmement compliqués et que, selon la phase du cycle, l'aspect morphologique comme le pouvoir pathogène des individus est très variable.

La plupart des modifications que nous avons étudiées dans les pages précédentes sont des variations réversibles, cycliques, formant toujours un cercle fermé. On part d'une forme microbienne donnée, on passe par des formes diverses, mais on revient toujours à la forme dont on était parti. Nous avons déjà vu que c'est précisément ce caractère réversible et cyclique qui permet d'écarter l'hypothèse de mutations à la base des phénomènes que nous étudions.

Chez les protozoaires parasites, on voit très souvent que la forme qui transmet la maladie n'est pas toujours la forme véritablement pathogène. C'est aussi le cas pour certaines métamorphoses microbiennes. On suppose ainsi que les formes filtrantes seraient particulièrement aptes à la transmission alors que les formes visibles sont surtout douées de propriétés pathogènes.

Si l'on cherche une explication par des phénomènes de sexualité, on pourrait supposer que les virus de petite taille sont des gamètes ou formes de dissémination qui vont grandir et, par un phénomène de sexualité, reproduire l'organisme dont ils sont issus. Or, certains auteurs auraient signalé des cas inverses chez les microbes. Ce sont ces cas que nous verrons dans le chapitre suivant.

IV

LES MICROBES « COMPOSES »

Voilà ce que quelques auteurs (Charron, Hauduroy, etc,) ont constaté lors de la reconstitution de la forme bactérienne en partant des virus filtrants. Ces auteurs ont vu que les granulations, qui d'invisibles deviennent visibles, se groupent peu à peu en chaînettes, pour s'entourer finalement d'une gaine et prendre la forme d'un bacille ou d'une bactérie. Il semble donc que

plusieurs granulations donnent un bacille, comme probablement plusieurs unités filtrantes donnent une granulation visible et ainsi de suite.

Il se passerait donc dans les métamorphoses microbiennes un phénomène inverse de celui qui caractérise le cycle des protozoaires. Ces derniers se segmentent au contraire en unités plus petites qui se libèrent et redonnent des individus entiers.

C'est ainsi que le bacille de Koch est envisagé par Charron comme une sorte de colonie d'être petits qui vivent en symbiose. Nous ne pensons pas qu'une telle conception corresponde exactement à la réalité. Nous pensons au contraire qu'il y a d'abord une fragmentation de l'individu microbien en unités plus petites et qui sont peut-être douées de sexualité. De la conjugaison de ces unités résultent de nouveaux individus qui vont alors reconstituer la forme bactérienne.

*
**

Il est encore un dernier point sur lequel il nous faut insister, c'est le rôle du *bactériophage* dans les variations microbiennes. Nous avons vu que l'apparition d'une souche de bactériophage appropriée dans les cultures déterminait une lyse qui est en réalité la transformation de la forme visible en ultravirus.

Nous ne voulons pas entrer dans la discussion du

problème très important de la bactériophagie, mais il est intéressant de constater que ce problème est connexe à celui de la variabilité microbienne. Le bactériophage ne serait-il pas produit par le microbe lui-même, tout comme ses propres formes filtrantes?

*
**

Arrivés au terme de ce travail, nous ne pouvons manquer de faire remarquer les remaniements que la notion de variabilité microbienne ne tardera pas à imposer à toute la science microbiologique, à l'immunologie, à la clinique et à la thérapeutique des maladies infectieuses. Actuellement, nos connaissances ne sont pas encore assez avancées pour que ces transformations puissent avoir lieu. La bactériologie telle qu'on la pratique dans les laboratoires de clinique ignore encore et devra ignorer la notion de polymorphisme microbien. Mais nous pensons que le moment n'est pas loin où même le praticien devra en tenir compte dans ses diagnostics et dans ses ordonnances. En attendant que cette révolution s'accomplisse, il faut remplacer par d'autres notions celles qui seront inévitablement renversées lorsqu'on connaîtra tous les phénomènes de variation microbienne et leur signification.

CONCLUSIONS

1° La notion de spécificité subit actuellement dans toute la biologie comme dans la médecine pratique une crise. Cette crise est due au manque de critérium valable pour déterminer une espèce. La fragilité de la notion de l'espèce est particulièrement apparente lorsqu'on envisage les microbes.

2° Il existe de nombreux exemples, de plus en plus connus et de plus en plus admis de variabilité des espèces microbiennes. Nous avons envisagé ces cas de variabilité au point de vue morphologique surtout et nous avons tenté de rattacher les phénomènes récemment découverts (formes filtrantes) à ceux qui sont admis classiquement (formes sporulées).

3° Tout comme la morphologie, le pouvoir pathogène, la valeur antigène et l'activité chimique des microbes peuvent varier soit spontanément, soit expérimentalement.

4° Parmi les facteurs de la variabilité microbienne, on peut écarter délibérément l'adaptation. A part quelques cas très spéciaux, les modifications subies par les microbes n'ont pas un sens adaptatif. D'ailleurs

actuellement on nie la transmission héréditaire des caractères adaptatifs.

5° La mutation ne semble pas intervenir non plus d'une façon décisive dans le changement des caractères d'une espèce microbienne. Ces changements sont toujours réversibles, ce qui est contraire à ce qu'on constate dans la mutation.

6° L'explication la plus vraisemblable est encore celle d'un cycle évolutif vraisemblablement sexuel. Il est vrai qu'on ne connaît pas de phénomènes de sexualité chez les microbes, mais ceux-ci sont très connus chez la plupart des protistes et rien ne s'oppose à ce qu'ils existent chez les bactéries.

7° Les faits de variabilité et leur signification ne sont pas encore assez connus pour porter atteinte à la doctrine de la spécificité. On peut cependant prévoir que cette doctrine subira dans l'avenir des remaniements importants.

BIBLIOGRAPHIE

BEZANÇON. — *Précis de microbiologie clinique*. Paris, 1920.

BEZANÇON. — Les tendances nosographiques actuelles et la notion de spécificité. *Presse Médicale*, 15 octobre 1932.

BEZANÇON ET PHILIBERT. — *Rapport au Congrès international de la Tuberculose*. 1905.

BEZANÇON ET PHILIBERT. — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose. *Presse Médicale*, 9 janvier 1926.

CHARRON. — Formes pathogènes et formes saprophytes du bacille tuberculeux. *Sciences et Thérapeutique*, février 1932.

COUTIÈRE. — Chimie. *Biologie Médicale*, mars 1929.

FERRAN. — *Rapport au Congrès international de la Tuberculose*. 1905.

HAUDUROY. — *Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes*. Paris, 1929.

HAUDUROY. — *Presse Médicale*, 9 juillet 1930.

LAUTIER. — *Rapport au Premier Congrès international de Microbiologie*. Paris, 1930.

DE LAVERGNE. — L'orientation moderne de la bactériologie médicale. *Paris-Méd.*, 30 janvier 1932.

LEDINGHAM ET ARKWRIGHT. — *Communiqué au Premier Congrès international de Microbiologie*, Paris, 1930.

MARKIANOS. — *Bulletin Soc. Path. exot.*, juillet 1929.

CH. NICOLLE. — *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*. Paris, 1930.

M. NICOLLE. — *Éléments de microbiologie générale*. Paris, 1926.

SANARELLI ET ALESSANDRINI. — *C. R. Soc. Biol.* 1931, t. CVIII, page 460.

SMITH ET BRYANT. — *J. Of. Exper. Méd.*, juillet 1927.

URBAIN. — *C. R. de la Soc. Biol.* 1931, t. CVII, p. 1598.

VAN LOGHEM. — *Comm. au Premier Congrès intern. de Microbiologie*. Paris, 1930.

WAMOSCHER. — *Comm. au Premier Congrès intern. de Microbiologie*. Paris, 1930.

Vu :

le doyen, A. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

le recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Vu, le Secrétaire

Desautour

